

(別紙1)

医薬品の承認申請のための
国際共通化資料
コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) の構成

医薬品の承認申請のための
国際共通化資料
コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）の構成

ガイドラインの目的

本ガイドラインは、承認申請のために規制当局に提出される適切に構成されたコモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）の作成について、合意に達した共通の様式を示したものである。申請資料作成のための共通様式は、医薬品承認申請のための文書編集に要する時間及び資源を著しく軽減し、電子申請の準備を容易にするであろう。また、規制当局による審査及び申請者とのコミュニケーションは、共通の構成要素から成る標準化された文書により促進されるであろう。さらに、規制当局間の規制情報の交換を容易にするであろう。

背景

ICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）により、医薬品の承認申請のための技術的要件については、三地域間で相当の調和が達成されてきた。しかしながら、現在まで承認申請文書の構成に関する調和が達成されてきていなかった。各地域は、提出書類中の申請資料の配列並びにサマリー及び表作成のためのそれぞれの要件を有している。日本では、申請者は、承認申請資料をまとめた資料概要を作成しなければならない。欧州では、エキスパート・レポート（Expert Report）及び概要表（Tabulated Summary）が要求され、概要文（Written Summary）を提出することが推奨されている。米国FDAには、新薬承認申請の様式及び内容に関するガイダンスがある。地域間で異なった承認申請資料の作成・編集の必要性を避けるため、本ガイドラインでは、三地域のいずれにおいても受入れ可能なCTDのための様式を提示する。

本ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインは、主に新有効成分含有医薬品（バイオテクノロジー応用医薬品を含む。）の承認申請において示されるべき資料の構成について述べたものである。

本ガイドラインは、どのような試験の実施が要求されるのかを示すことを意図したものではなく、単に得られたデータに用いられる適切な様式を示しているに過ぎない。申請者は、本ガイドラインに示されているCTD全体の構成を変更すべきではないが、非臨床及び臨床概要においては、試験成績の理解及び評価を容易にするために、必要に応じ、申請資料の内容が可能なかぎり最も適切な表記となるよう、個々の資料の様式を変更することは差し支えない。

一般原則

基礎的データの審査を容易にし、審査官が申請内容を速やかに把握できるよう、資料内容の表現の仕方はCTD全体を通じてあいまいさを排し、わかりやすいものとする。

本文及び表は、その内容がA4サイズ（EU及び日本）並びに8.5×11インチ（米国）

の紙のいずれにも印刷できるだけの余白をもって作成すること。左側の余白を十分広くとり、綴じても情報が隠れないようにすること。本文及び表のフォントサイズは、複写後も十分に読みやすい大きさのスタイルと大きさとする。本文の説明の記述には、英文の場合はTimes New Romanの12ポイント（注：日本語の場合はMS明朝の10.5ポイントに相当。）を推奨すること。各モジュールの最初のページをページ1とし、全ページにページ番号を付けること。一つのモジュールが複数の巻からなる場合は、各々の巻はページ1から始めることができること。各々のモジュールの中で用いられる頭文字及び略語は最初に定義すべきであること。引用文献は、生物医学誌への投稿のために必要な定型様式に関する1979年バンクーバー宣言に従って引用されるべきであること。

CTDの構成

CTDは5つの部（モジュール）で構成されている。第1部（モジュール1）については各地域に特異的な部分である。第2部から第5部まで（モジュール2から5まで）は、全ての地域への申請において共通となるよう意図されている。本ガイドラインに従うことにより、これら4つの部（モジュール）は規制当局に対して受入れ可能な様式で提供されることとなる。

第1部（モジュール1） 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

この部（モジュール）には、例えば、当該地域における申請書又は添付文書（案）といった各地域に特異的な文書が含まれる。この部（モジュール）の内容及び様式については、当該規制当局が定めることができる。

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

第2部（モジュール2）は、薬理学的分類、作用機序及び申請する効能又は効果等の当該医薬品の全般的な概略から始めること。原則として、この緒言は1ページ以内にまとめること。

第2部（モジュール2）は、品質に関する概括資料、非臨床及び臨床に関する概括評価で構成すること。それに引き続き、非臨床試験に関する概要文及び概要表、並びに臨床概要を提出すること。これら概要の個々の構成については、CTD－品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン（M4Q）、CTD－非臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン（M4S）、及びCTD－臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン（M4E）のそれぞれのガイドライン中に規定するものである。

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

品質に関する資料を、CTD－品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン（M4Q）に記載された様式で添付すること。

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書

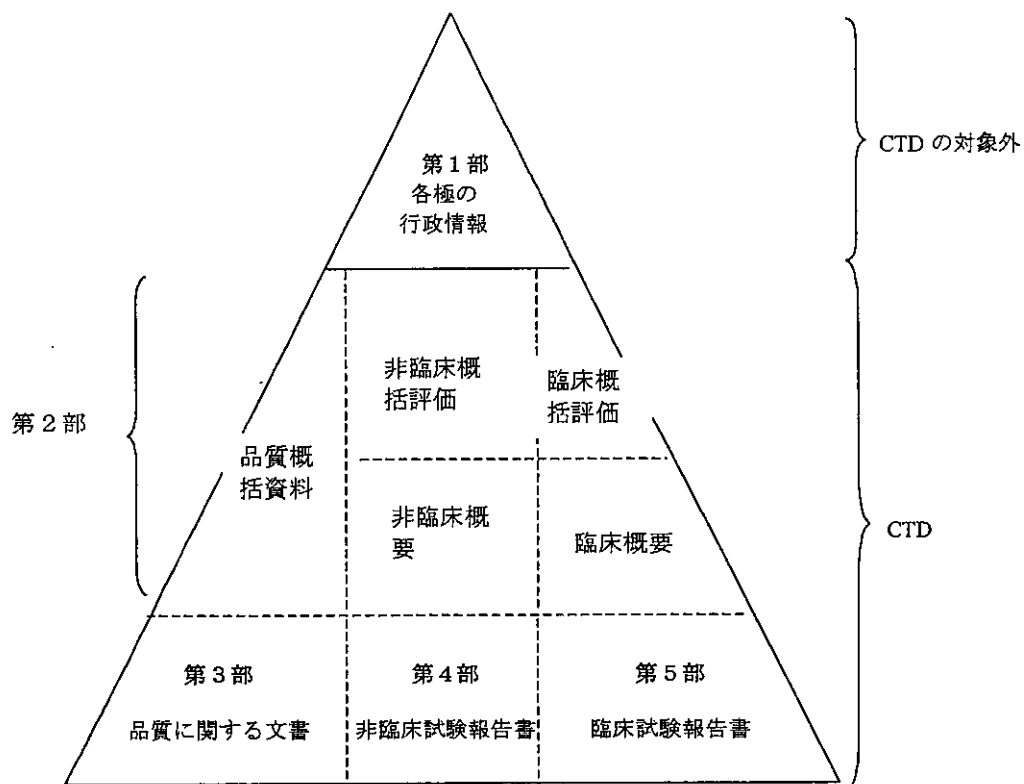
非臨床試験報告書を、CTD－非臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン（M4S）に記載された順序で添付すること。

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書

臨床試験報告書及び関連資料を、CTD－臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン（M4E）に記載された順序で添付すること。

CTDの全体構成を次のページに示す。

ICHコモン・テクニカル・ドキュメントの概念図



医薬品の承認申請のための
国際共通化資料（コモン・テクニカル・ドキュメント）（CTD）の詳細な構成

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

- 1.1 第1部（モジュール1）の目次
- 1.2 各地域に特異的な文書（申請書、添付文書（案）など）

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

- 2.1 CTD全体の目次
- 2.2 緒言
- 2.3 品質に関する概括資料
- 2.4 非臨床に関する概括評価
- 2.5 臨床に関する概括評価
- 2.6 非臨床概要
 - 薬理
 - 概要文
 - 概要表
 - 薬物動態
 - 概要文
 - 概要表
 - 毒性
 - 概要文
 - 概要表
- 2.7 臨床概要
 1. 生物薬剤学及び関連する分析法の概要
 2. 臨床薬理の概要
 3. 臨床的有効性の概要
 4. 臨床的安全性の概要
 5. 個々の試験のまとめ

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

- 3.1 目次
- 3.2 データ又は報告書
- 3.3 参考文献

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

- 4.1 目次

4.2 試験報告書

4.3 参考文献

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.1 臨床試験報告書及び関連情報の目次

5.2 臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書及び関連情報

5.4 参考文献

第3部 (モジュール3)
品質に関する文書

目次

適用範囲

第3部 (モジュール3) の様式

3.1 目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

3.2.P 製剤

3.2.A その他

3.2.R 各極の要求資料

3.3 参考文献

適用範囲

本ガイドラインは、ICHガイドラインQ6A（以下、「新規化学薬品」と言う。）及びQ6B（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品。以下、「生物薬品」と言う。）の適用範囲において定義される原薬及びその製剤に係る申請資料の様式（項目と配列順序）に関する指針を示すことを目的とするものである。本ガイドラインに定める様式は上記以外の医薬品に適用可能な場合もあるので、それらの医薬品の申請にあたって、申請者は、本ガイドラインの適用の可否について規制当局に相談の上、その適用の可否を判断すること。

各項の表題に続く文章は、その項の内容を説明したり、明確にしたものにすぎない。各項の内容は、既存のICHガイドラインの記述に沿ったものとなっているが、既存のICHガイドラインがすべての内容を網羅しているわけではない。本ガイドラインの“データ又は報告書”中に記載された項目は、単に各資料の配列順序を示したものにすぎない。本ガイドラインには特定の必要なデータの種類や程度については規定されておらず、各極の方針に依存するものである。

3.2.R項（各極の要求資料）とは、3極に共通しない必要資料の代表的な例を示すものである。したがって、3.2.R項に挙げられるべき必要資料は各極の規制ガイドラインに依存している。

第3部（モジュール3）の様式

3.1 目次

添付資料の一覧表を作成する。

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（複数の原薬を含む製剤にあつては、各原薬ごとに3.2.S項の資料を作成する。）

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

原薬の名称に関する事項を記述する。

記述する事項は、国際一般名（r-INN）、公定書収載名（もしあれば）、化学名、企業コード又は研究所コード、その他の一般名（BAN、USAN、JAN等の国ごとの名称等）、ケミカル・アブストラクト・サービス（CAS）登録番号等である。

3.2.S.1.2 構造

新規化学薬品：

構造式（相対的及び絶対的立体化学を含む。）、分子式及び分子量を示す。

生物薬品：

適宜、糖鎖結合部位、その他翻訳後修飾を示したアミノ酸配列及び相対分子量を記載する。

3.2.S.1.3 一般特性

原薬の物理的・化学的性質その他の適切な特性（生物薬品の場合には、生物活性を含む。）の一覧表を示す。

参照 ICHガイドライン Q6A 及び Q6B

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

受託者を含むすべての製造業者の名称、住所及び分担の範囲、並びに承認を得ようとする医薬品の製造及び試験に係わるすべての事業所又は施設について記載する。

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

申請者は、原薬の製造に対して、責任を持つものであり、原薬の製造方法に関して説明する必要がある。

製造方法及びプロセス・コントロールを適切に説明するため、例えば、次のような事項を記述する。

新規化学薬品：

製造工程（合成工程）の流れ図（出発物質・中間体の分子式、仕込量、収率、化学構造、試薬の分子式、仕込量、化学構造、及び原薬の分子式、収率、化学構造並びに原薬の立体化学に反映させるような事項を含む。）を示すとともに操作条件及び溶媒を明記する。

製造工程中の一連の操作手順を記述する。記述する事項は、実生産を反映する代表的なロット・スケールにおける原材料、溶媒、触媒及び試薬の量、重要工程、プロセス・コントロール、装置、操作条件（温度、圧力、p.H、時間等）等である。

代替工程がある場合は、その記載も、本工程と同程度の詳細さとする。再加工を行う場合には、その工程を明らかにし、その妥当性を示す。妥当性の根拠となるデータを文献等により引用して示すか、3.2.S.2.5 において添付資料として示す。

生物薬品：

製造工程に関する情報（通例、バンク化された細胞のバイアルの使用から始まり、細胞培養、ハーベスト、精製・修飾反応、充てん、保存及び出荷条件に至る情報）を示す。

ロット及びスケール

ナンバリング・システム（未加工／未精製バルク又は中間体のプール及びロットのサイズ又はスケールに関する事項を含む。）を説明する。

細胞培養及びハーベスト

最初の播種（例えば 1 本以上のワーキング・セル・バンクのアンブルに含ま

れる細胞等を播種する) から最後のハーベスト作業に至る製造ルートフローチャートを示す。これにはすべての工程 (すなわち、種類の異なる工程単位のすべて) 及び重要中間体を示し、各工程の関連事項 (例えば細胞数倍加レベル、細胞濃度、容量、pH、培養時間、保持時間、温度等) を含むこと。重要工程及び規格及び試験方法を設定した重要中間体 (3.2.S.2.4 参照) を明示すること。

フローチャートに示す各工程について、スケール、培地その他添加成分 (3.2.S.2.3 参照)、主な設備 (詳細は3.2.A.1) 及びプロセス・コントロール (工程内試験、操作管理項目、装置及び重要中間体とその規格値/判定基準 (3.2.S.2.4 参照) 等) を記述する。また、工程間、設備間、区画間及び建物間で材料を移送する場合には、その手順、出荷及び保存条件について記述する (保存に関する詳細は3.2.S.2.4 に記述)。

精製工程及び修飾反応

ハーベストから原薬の充てんの前までの精製工程 (種類の異なる工程単位) をフローチャートで示す。

これにはすべての工程及び重要中間体並びに各工程の関連事項 (例えば容量、pH、重要な操作/工程の処理時間、保持時間、温度、溶出プロファイル、画分の選定、中間体の保存等の該当する事項) を含むこと。規格及び試験方法を設定した重要工程及び重要中間体 (3.2.S.2.4 参照) を明示すること。

フローチャートに示す各工程について、スケール、緩衝液その他の試薬類 (3.2.S.2.3 参照)、主な設備 (詳細は3.2.A.1) 及び資材について記述する。また、工程間、設備間、区画間及び建物間で材料を移送する場合には、その手順、出荷及び保存条件について記述する (関連事項は3.2.S.2.4 に記述)。膜、クロマトグラフィー用樹脂のような資材については、使用条件及び再使用条件に関する事項を含む (設備の詳細は3.2.A.1 参照、カラム及び膜の再使用及び再生に関するバリデーション試験については3.2.S.2.5 に関連事項記載)。また、規格値/判定基準を含むプロセス・コントロール (工程内試験及び操作管理項目を含む。) を製造工程、設備及び重要中間体とともに記述する (関連事項は3.2.S.2.4 に記載)。

再加工を実施する工程について、対象とするすべての中間体又は原薬の再加工に関する基準とともに記述する (関連事項は3.2.S.2.5 に記載)。

また、工程間、設備間、区画間及び建物間で材料を移送する場合には、その手順、出荷及び保存条件について記述する (関連事項は3.2.S.2.4 に記述)。

充てん、保存、移送 (出荷)

原薬の充てん方法、プロセス・コントロール (工程内試験及び操作管理項目を含む。) 及び規格/判定基準を記述する (関連事項は3.2.S.2.4 に記述)。原薬を保存する容器及び施栓系 (詳細は3.2.S.6 に記述) 並びに原薬の保存、

移送（出荷）の条件を記述する。

参照 ICHガイドライン Q 5 A、Q 5 B 及び Q 6 B

3.2.S.2.3 原材料の管理

原薬の製造に使用される原材料（原料、出発物質、溶媒、試薬、触媒等）について、当該原材料の使用される工程を明らかにしたうえで一覧表を作成する。これらの原材料の品質及び管理について記述する。原材料（培地成分、モノクローナル抗体、酵素等の生物起源の原材料を含む。）がその使用目的に応じた規格に適合していることを裏付ける資料（外来性因子のクリアランス又は管理を含む。）を必要に応じて示す。生物起源の原材料については、その起源、製造及び特性に関する資料を含める（詳細は3.2.A.2 に記述）。

参照 ICHガイドライン Q 6 A 及び Q 6 B

生物薬品：

生物起源の原材料及び出発物質の管理

生物起源の原材料に関する外来性因子の安全性評価の要約を記述する（詳細は3.2.A.2 に記述）。

細胞基材の起源、履歴及び作製

細胞基材の起源、遺伝子組換え細胞の遺伝子発現構成体の解析及びマスター・セル・バンクの作製に用いたクローン細胞について、Q 5 B 及び Q 5 D に基づいて記述する。

セル・バンクシステム、特性解析及び試験方法

セル・バンクシステム、品質管理法並びに製造及び保存中（マスター・セル・バンク及びワーキング・セル・バンクの作製手順を含む。）の細胞株の安定性について、Q 5 B 及び Q 5 D に基づいて記述する。

参照 ICHガイドライン Q 5 A、Q 5 B、Q 5 C 及び Q 5 D

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

重要工程：製造工程のうち3.2.S.2.2 で示された重要工程において工程が管理されていることを保証するために実施される試験方法及び規格値／判定基準（その設定根拠となる試験データを含む。）を記述する。

重要中間体：製造工程中で単離される中間体の品質及び管理方法を記述する。

参照 ICHガイドライン Q 6 A 及び Q 6 B

生物薬品に関する追加項目：重要中間体の保存条件の妥当性を裏付ける安定性試験成績を示す。

参照 ICHガイドライン Q 5 C

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

無菌工程及び滅菌工程のプロセス・バリデーションやプロセス評価について記述する。

生物薬品：

製造工程（再加工を行う工程を含む。）が目的に適しているかどうかを証明し、重要なプロセス・コントロール法（操作管理項目及び工程内管理試験）を選択し、重要な製造工程（細胞培養、ハーベスト、精製、修飾等）における判定基準の妥当性を実証するためのバリデーション及び評価試験に関する十分な資料を示す。

試験計画並びに試験の結果、考察及び結論を記述する。試験方法とそのバリデーションについては、相互参照できるようにする（例えば3.2.S.2.4と3.2.S.4.3などのごとく）か、又は重要なプロセス・コントロール法の選択及び規格値／判定基準の妥当性を示す資料の一部として記述する。

ウイルス汚染を除去又は不活化する製造工程について、ウイルスクリアランス評価試験に関する資料を3.2.A.2にて示すこと。

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

新規化学薬品：

非臨床試験や臨床試験用のロット、スケール・アップ検討時のロット、パイロット・スケール及び実生産規模（もしあれば）のロットにおいて原薬の製造工程及び製造場所に重大な変更があったときは、変更内容の説明及び考察を記述する。

3.2.S.4.4に示された原薬のロット分析データを参照すること。

参照ICHガイドライン Q3A

生物薬品：

3.2.S.2.2記載の製造工程の開発の経緯を記述する。承認申請資料（非臨床試験、臨床試験等）に用いられた原薬ロットにおいて製造方法の変更がなされたときは、変更内容（例：製造工程、重要な設備等）について記述し、その理由を説明すること。また、変更に関連して、開発中に製造された原薬ロットに関する事項（ロット番号、製造スケール、用途（例：安定性試験、非臨床試験、標準物質）等）を記述する。

重大な変更かどうかは、当該変更が原薬の品質（場合によっては、重要中間体の品質も含む。）にどれほど影響しうるかを評価して判断する。重大な変更と考えられるときは、当該変更の原薬の品質に対する影響の程度を判定するために、変更前後の原薬ロットを比較する試験データを提出すること（詳細はQ6Bを参照）。試験方法の選択及び試験データの妥当性を示し、結果を考察する。

製造方法の変更が原薬及びその製剤の品質に与える影響を評価するロットの比較試験には非臨床・臨床試験のロットのデータも含まれることがある。その場合には、他のモジュールに記載されているこれらの試験成績を相互参照すること。